

1. LEGEMIDLETS NAVN

Escitalopram Viatris 5 mg tabletter, filmdrasjerte
Escitalopram Viatris 10 mg tabletter, filmdrasjerte
Escitalopram Viatris 15 mg tabletter, filmdrasjerte
Escitalopram Viatris 20 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Escitalopram Viatris 5 mg tabletter, filmdrasjerte: Hver tablett inneholder 5 mg escitalopram (som oksalat)
Escitalopram Viatris 10 mg tabletter, filmdrasjerte: Hver tablett inneholder 10 mg escitalopram (som oksalat)
Escitalopram Viatris 15 mg tabletter, filmdrasjerte: Hver tablett inneholder 15 mg escitalopram (som oksalat)
Escitalopram Viatris 20 mg tabletter, filmdrasjerte: Hver tablett inneholder 20 mg escitalopram (som oksalat)
(heretter kalt Escitalopram Viatris tabletter i dette dokumentet).

Hjelpestoff med kjent effekt
5 mg tabletter, filmdrasjerte inneholder 0,4 mg laktose (som laktosemonohydrat)
10 mg tabletter, filmdrasjerte inneholder 0,8 mg laktose (som laktosemonohydrat)
15 mg tabletter, filmdrasjerte inneholder 1,2 mg laktose (som laktosemonohydrat)
20 mg tabletter, filmdrasjerte inneholder 1,6 mg laktose (som laktosemonohydrat)

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Escitalopram Viatris 5 mg tabletter, filmdrasjerte: Hvite, filmdrasjerte tabletter merket med "EC 5" på den ene siden og "G" på den andre. Tablettene er runde med en diameter på 5,5 mm.

Escitalopram Viatris 10 mg tabletter, filmdrasjerte: Hvite, filmdrasjerte tabletter med delestrek, merket med "EC|10" på den ene siden og "G" på den andre. Tablettene er avlange med dimensjonene 9,5 mm × 5,5 mm. Tabletten kan deles i to like deler.

Escitalopram Viatris 15 mg tabletter, filmdrasjerte: Hvite, filmdrasjerte tabletter med delestrek, merket med "EC|15" på den ene siden og "G" på den andre. Tablettene er avlange med dimensjonene 10,5 mm × 6,0 mm. Tabletten kan deles i to like deler.

Escitalopram Viatris 20 mg tabletter, filmdrasjerte: Hvite, filmdrasjerte tabletter med delestrek, merket med "EC|20" på den ene siden og "G" på den andre. Tablettene er avlange med dimensjonene 12,5 mm × 7 mm. Tabletten kan deles i to like deler.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av alvorlige depressive episoder.
Behandling av panikkklidelse med eller uten agorafobi.
Behandling av sosial angstlidelse.

Behandling av generalisert angstlidelse.
Behandling av obsessiv-kompulsiv lidelse (tvangslidelse).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Sikkerheten ved daglige doser over 20 mg er ikke klarlagt.

Alvorlige depressive episoder

Vanlig dose er 10 mg én gang daglig. Avhengig av den enkelte pasients respons, kan dosen økes til maksimalt 20 mg daglig.

Vanligvis er 2-4 uker nødvendig for å oppnå en bedring av depresjonen. Etter at symptomene forsvinner er det nødvendig med behandling i minst 6 måneder for å sikre responsen.

Panikklidelse med eller uten agorafobi

En startdose på 5 mg er anbefalt den første uken før dosen økes til 10 mg daglig. Dosen kan økes ytterligere opp til maksimalt 20 mg daglig, avhengig av den enkelte pasients respons.

Maksimal effekt oppnås etter ca. 3 måneder. Behandlingen varer i flere måneder.

Sosial angstlidelse

Vanlig dosering er 10 mg én gang daglig. Vanligvis er det nødvendig med behandling i 2-4 uker for å oppnå lindring av symptomene. Avhengig av den enkelte pasients respons kan dosen deretter reduseres til 5 mg eller økes til maksimalt 20 mg daglig.

Sosial angstlidelse er en sykdom med et kronisk forløp, og behandling i 12 uker anbefales for å sikre responsen. Langtidsbehandling av de som responderer på behandlingen er undersøkt i 6 måneder og kan betraktes på individuell basis for å hindre tilbakefall. Behandlingseffekten bør evalueres regelmessig.

Sosial angstlidelse er en veldefinert diagnostisk terminologi for en spesifikk sykdom som ikke bør forveksles med overdreven sjenerthet. Farmakoterapi er kun indisert dersom sykdommen i betydelig grad påvirker yrkesmessige og sosiale aktiviteter.

Denne behandlingen er ikke vurdert i forhold til kognitiv atferdsterapi. Farmakoterapi er en del av en overordnet terapeutisk strategi.

Generalisert angstlidelse

Startdosen er 10 mg én gang daglig. Avhengig av den enkelte pasients respons, kan dosen økes til maksimalt 20 mg daglig. Langtidsbehandling av de som responderer på behandlingen er undersøkt i minst 6 måneder hos pasienter som får 20 mg daglig. Behandlingseffekt og dosering bør evalueres regelmessig (se pkt. 5.1).

Obsessiv-kompulsiv lidelse (tvangslidelse)

Startdosen er 10 mg én gang daglig. Avhengig av den enkelte pasients respons, kan dosen økes til maksimalt 20 mg daglig.

Fordi obsessiv-kompulsiv lidelse er en kronisk sykdom, bør pasientene behandles lenge nok til å sikre at de er symptomfrie. Behandlingseffekt og dosering bør evalueres regelmessig (se pkt. 5.1).

Eldre pasienter (>65 år)

Startdosen er 5 mg én gang daglig. Dosen kan økes til 10 mg daglig, avhengig av individuell respons (se pkt. 5.2).

Effekten av Escitalopram Viartis ved sosial angstlidelse er ikke undersøkt hos eldre pasienter.

Pediatrisk populasjon

Escitalopram Viartis er ikke anbefalt til behandling av barn og ungdom under 18 år (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke nødvendig med dosejustering hos pasienter med mild eller moderat nedsatt nyrefunksjon.

Det anbefales at det utvises forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CLCR < 30 ml/minutt) (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

En startdose på 5 mg daglig i de to første behandlingsukene anbefales hos pasienter med mild eller moderat nedsatt leverfunksjon. Avhengig av den enkelte pasients respons, kan dosen økes til 10 mg daglig. Forsiktighet og ekstra grundig dosetitrering anbefales hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Langsomme metaboliserere av CYP2C19

Hos pasienter med kjent langsom metabolisme av CYP2C19 anbefales en startdose på 5 mg daglig de to første behandlingsukene. Avhengig av den enkelte pasients respons, kan dosen økes til 10 mg daglig (se pkt 5.2).

Seponeringssymptomer ved avslutning av behandling

Brå avslutning av behandlingen bør unngås. Når behandling med escitalopram skal avsluttes, bør dosen reduseres gradvis over en periode på minst 1-2 uker for å redusere risikoen for seponeringssymptomer (se pkt. 4.4 og 4.8). Dersom det oppstår ikke-tolererbare symptomer etter en dosereduksjon eller ved avslutning av behandlingen, bør det vurderes å fortsette med den sist forskrevne dosen. Legen kan deretter fortsette å redusere dosen, men mer gradvis.

Administrasjonsmåte

Escitalopram Viatris tabletter administreres som en daglig enkeltdose og kan tas med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Samtidig behandling med ikke-selektive, irreversible monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere) er kontraindisert på grunn av risiko for serotonergt syndrom med agitasjon, tremor, hypertermi osv. (se pkt. 4.5).

Kombinasjonen av escitalopram og *reversible* MAO-A-hemmere (f.eks. moklobemid) eller den *reversible, ikke-selektive* MAO-hemmer linezolid er kontraindisert på grunn av risikoen for serotonergt syndrom (se pkt. 4.5).

Escitalopram Viatris er kontraindisert hos pasienter med kjent forlengelse av QT-intervall eller medfødt langt QT-syndrom.

Samtidig administrering av Escitalopram Viatris og legemidler som forlenger QT-intervallet er kontraindisert (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Følgende spesielle advarsler og forsiktighetsregler gjelder for klassen SSRIer (selektive serotoninreopptakshemmere).

Bruk hos barn og ungdom under 18 år

Escitalopram bør ikke brukes til behandling av barn og ungdom under 18 år. Selvmordsrelatert atferd (selvmordsforsøk og selvmordstanker) og fientlighet (hovedsakelig aggresjon, opposisjonell atferd og sinne) ble i kliniske studier sett oftere hos barn og ungdom behandlet med antidepressiva sammenlignet med de som fikk placebo. Dersom det ut ifra et klinisk behov likevel besluttes å behandle, bør pasienten overvåkes nøye med hensyn på selvmordssymptomer. I tillegg mangler langtids sikkerhetsdata hos barn og ungdom med hensyn på vekst, modning samt kognitiv- og atferdsutvikling.

Paradoksalt angst

Noen pasienter med panikkangst kan få en økning i angstsymptomer i begynnelsen av behandlingen med antidepressiva. Denne paradoksale reaksjonen forsvinner vanligvis innen 2 uker ved fortsatt behandling. En lav startdose er anbefalt for å redusere sannsynligheten for en angstskapende effekt (se pkt. 4.2).

Krampeanfall

Bruk av Escitalopram Viatris bør avsluttes hos pasienter som for første gang utvikler anfall eller ved økt anfallshyppighet (hos pasienter som tidligere har fått diagnosen epilepsi). SSRIer bør unngås hos pasienter med ustabil epilepsi, og pasienter med kontrollert epilepsi bør overvåkes nøye.

Mani

SSRIer bør brukes med forsiktighet hos pasienter med tidligere mani/hypomani. SSRIer bør seponeres hos pasienter som går inn i en manisk fase.

Diabetes

Behandling med en SSRI hos pasienter med diabetes kan forandre glykemisk kontroll (hypoglykemi eller hyperglykemi). Det kan bli nødvendig å justere dosering av insulin og/eller perorale blodglukosesenkende midler.

Selv mord/selv mordstanker eller klinisk forverring

Depresjon er assosiert med en økt risiko for selvmordstanker, selvskading og selvmord (selvmordsrelaterte hendelser). Denne risikoen vedvarer til det oppnås signifikant bedring. Siden bedring ikke alltid oppstår i løpet av de første ukene av behandlingen, bør pasienter følges opp nøye inntil bedring inntreffer. Generell klinisk erfaring viser at risikoen for selvmord kan øke i de første fasene av bedringen.

Andre psykiatriske lidelser Escitalopram Viatris forskrives for, kan også være assosiert med en økt risiko for selvmordsrelaterte hendelser. Disse lidelsene kan dessuten opptre i forbindelse med depresjon. Det bør derfor tas samme forholdsregler ved behandling av pasienter med andre psykiatriske lidelser, som for pasienter med depresjon.

Det er kjent at pasienter med en historie med selvmordsrelaterte hendelser eller som har betydelig grad av selvmordstanker før oppstart av behandlingen, har en større risiko for selvmordstanker og selvmordsforsøk. Disse pasientene bør derfor følges nøye under behandlingen.

En meta-analyse av placebokontrollerte kliniske studier på voksne pasienter med psykiatriske lidelser, viste en økt risiko for selvmordsrelatert atferd ved behandling med antidepressiver sammenlignet med placebo for pasienter yngre enn 25 år. Behandlingen av pasienter, særlig de med høy risiko, bør ledsages av nøye oppfølging, spesielt tidlig i behandlingen og ved doseendringer. Pasienter (og pårørende) bør oppfordres til å være oppmerksomme på klinisk forverring, selvmordsrelatert atferd eller selvmordstanker, samt uvanlige endringer i oppførsel, og til å kontakte medisinsk hjelp omgående dersom disse symptomene oppstår.

Akatisi/psykomotorisk rastløshet

Bruk av SSRIer/SNRIer er assosiert med utvikling av akatisi som er karakterisert ved en subjektiv, ubehagelig og plagende rastløshet og behov for å bevege seg, ofte uten evne til å sitte eller stå stille. Det er størst sannsynlighet for at dette forekommer i løpet av de første behandlingsukene. Hos pasienter som utvikler disse symptomene kan en doseøkning være ugunstig.

Hyponatremi

Hyponatremi som sannsynligvis skyldes uhensiktsmessig sekresjon av antidiuretisk hormon (SIADH) er rapportert i sjeldne tilfeller ved bruk av SSRIer, og forsvinner vanligvis ved seponering av behandlingen. Forsiktighet må utvises hos pasienter i risikogruppen slik som eldre eller hos pasienter med cirrhose, eller hvis det brukes i kombinasjon med andre legemidler som kan forårsake hyponatremi.

Blødninger

Det er rapportert unormale blødninger i huden som ekkymoser og purpura ved bruk av SSRIer. Det bør utvises forsiktighet hos pasienter som bruker SSRIer, spesielt ved samtidig bruk av perorale antikoagulantia, med legemidler som har effekt på blodplatefunksjonen (f.eks. atypiske antipsykotika og fenotiaziner, de fleste trisykliske antidepressiva, acetylsalisylsyre og ikke-steroider)

antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs), tiklopidin og dipyridamol) og hos pasienter med kjent blødningstendens.

SSRIer/SNRIer kan øke risikoen for postpartumblødning (se pkt. 4.6 , 4.8).

ECT (elektrokonvulsiv behandling)

Det er begrenset klinisk erfaring med samtidig administrering av SSRIer og ECT. Det bør derfor utvises forsiktighet.

Serotonergt syndrom

Forsiktighet anbefales dersom escitalopram brukes samtidig med serotonerge legemidler slik som sumatriptan eller andre triptaner, buprenorfin, tramadol og tryptofan. I sjeldne tilfeller er serotonergt syndrom rapportert hos pasienter som bruker SSRIer samtidig med serotonerge legemidler. En kombinasjon av symptomer slik som agitasjon, tremor, myoklonus og hypertermi kan indikere utvikling av denne tilstanden. Dersom dette skjer bør behandling med SSRI og serotonergt legemiddel avsluttes umiddelbart og symptomatisk behandling igangsettes (se pkt. 4.5).

Johannesurt/prikkperikum

Samtidig bruk av SSRIer og urtepreparater som inneholder Johannesurt/prikkperikum (*Hypericum perforatum*) kan medføre en økt hyppighet av bivirkninger (se pkt. 4.5).

Seponeringssymptomer ved avslutning av behandling

Seponeringssymptomer når behandlingen avsluttes er vanlig, spesielt dersom behandlingen avsluttes brått (se pkt. 4.8). I kliniske studier oppsto bivirkninger ved seponering hos ca. 25 % av pasientene som ble behandlet med escitalopram og 15 % av pasientene som fikk placebo.

Risiko for seponeringssymptomer kan avhenge av flere faktorer, inkludert varighet og behandlingsdose og hastighet av dosereduksjon. Svimmelhet, sanseforstyrrelser (inkludert parestesi og følelse av elektrisk støt), søvnforstyrrelser (inkludert insomni og intense drømmer), agitasjon eller angst, kvalme og/eller oppkast, tremor, forvirring, svetting, hodepine, diaré, palpitasjoner, følelsesmessig ustabilitet, irritabilitet og synsforstyrrelser er de vanligst rapporterte bivirkningene. Vanligvis er disse symptomene milde til moderate, men hos noen pasienter kan de være mer intense. De oppstår vanligvis innen de første dagene etter seponering, men det har i svært sjeldne tilfeller vært rapportert slike symptomer hos pasienter som utilsiktet har glemt en dose. Vanligvis er disse symptomene selvbegrensende og forsvinner innen 2 uker, selv om de hos enkelte pasienter kan vare lenger (2-3 måneder eller mer). Ved seponering anbefales det derfor at escitalopram gradvis trappes ned over en periode på flere uker eller måneder i henhold til etter pasientens behov (se pkt. 4.2 ”Seponeringssymptomer ved avslutning av behandling”).

Koronar hjertesykdom

På grunn av begrenset klinisk erfaring anbefales det å utvise forsiktighet hos pasienter med koronar hjertesykdom (se pkt. 5.3).

Forlenget QT-intervall

Escitalopram kan forårsake en dose-avhengig forlengelse av QT-intervallet. Etter markedsføring er tilfeller av QT-forlengelse og ventrikkelarytmi rapportert, inkludert Torsade de Pointes, hovedsakelig hos kvinnelige pasienter med hypokalemi eller med eksisterende QT-forlengelse eller annen hjertesykdom (se pkt. 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 og 5.1).

Forsiktighet anbefales hos pasienter med markant bradykardi, eller hos pasienter som nylig har hatt akutt hjerteinfarkt eller ukompensert hjertesvikt.

Elektrolyttforstyrrelser slik som hypokalemi og hypomagnesemi, øker risikoen for maligne arytmier og bør korrigeres før behandling med escitalopram igangsettes.

Ved behandling av pasienter med stabil hjertesykdom, bør EKG vurderes før behandlingen igangsettes.

Ved tegn på hjertearytmier under behandling med escitalopram, bør behandlingen seponeres og EKG utføres.

Seksuell dysfunksjon

Selektive serotoninreopptakshemmere (SSRIer)/serotonin- og noradrenalinreopptakshemmere (SNRIer) kan forårsake symptomer på seksuell dysfunksjon (se pkt. 4.8). Det er rapportert om langvarig seksuell dysfunksjon der symptomene har fortsatt etter seponering av SSRIer/SNRIer.

Trangvinkelglaukom

SSRIer, inkludert escitalopram, kan påvirke pupillstørrelsen og føre til mydriasis. Denne langvarige utvidelsen av pupillstørrelsen kan føre til redusert kammervinkel og gi økt intraokulært trykk og trangvinkelglaukom, spesielt hos predisponerte pasienter. Escitalopram bør derfor brukes med forsiktighet hos pasienter med trangvinkelglaukom eller som har glaukom i anamnesen.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver filmdrasjerte tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakodynamiske interaksjoner

Kontraindiserte kombinasjoner:

Irreversible, ikke-selektive MAO-hemmere

Tilfeller av alvorlige reaksjoner er rapportert hos pasienter som får en SSRI i kombinasjon med en ikke-selektiv, irreversibel monoaminoksidasehemmer (MAO-hemmer) og hos pasienter som nylig har avsluttet SSRI-behandling og har startet behandling med en slik MAO-hemmer (se pkt. 4.3). I noen tilfeller utviklet pasienten serotonergt syndrom (se pkt. 4.8).

Escitalopram er kontraindisert i kombinasjon med ikke-selektive, irreversible MAO-hemmere. Behandling med escitalopram kan startes 14 dager etter seponering av en irreversibel MAO-hemmer. Det bør gå minst 7 dager etter seponering av escitaloprambehandling før oppstart med en ikke-selektiv, irreversibel MAO-hemmer.

Reversibel, selektiv MAO-A-hemmer (moklobemid)

På grunn av risikoen for serotonergt syndrom er kombinasjonen escitalopram og MAO-A-hemmer slik som moklobemid, kontraindisert (se pkt. 4.3). Dersom det viser seg at kombinasjonen er nødvendig, bør den startes med laveste anbefalte dose og den kliniske overvåkingen intensiveres.

Reversibel, ikke-selektiv MAO-hemmer (linezolid)

Linezolid, som er et antibiotikum, er en reversibel, ikke-selektiv MAO-hemmer og bør ikke gis til pasienter som behandles med escitalopram. Dersom det viser seg at kombinasjonen er nødvendig, bør laveste doser gis under nøye klinisk overvåking (se pkt. 4.3).

Irreversibel, selektiv MAO-B-hemmer (selegilin)

I kombinasjon med selegilin (irreversibel MAO-B-hemmer) er det nødvendig å vise forsiktighet på grunn av risikoen for utvikling av serotonergt syndrom. Selegilindoser på opptil 10 mg/dag er gitt samtidig med racemisk citalopram uten sikkerhetsproblemer.

Forlengelse av QT-intervall

Det er ikke utført farmakokinetiske eller farmakodynamiske studier med escitalopram i kombinasjon med andre legemidler som forlenger QT-intervallet. En additiv effekt av escitalopram og disse legemidlene kan ikke utelukkes. Samtidig administrering av escitalopram med legemidler som forlenger QT-intervallet, slik som klasse IA og III antiarytmika, antipsykotika (f.eks.

fentiazinderivater, pimozid, haloperidol), trisykliske antidepressiva, enkelte antibiotika (f.eks. sparfloksacin, moksifloksacin, intravenøs erytromycin, pentamidin og antimalaria-behandling, spesielt halofantrin) og enkelte antihistaminer (f.eks. astemizol, hydroksyzin, mizolastin), er derfor kontraindisert.

Kombinasjoner som krever forsiktighet ved bruk:

Serotonerge legemidler

Samtidig administrering med serotonerge legemidler, f.eks. buprenorfin, tramadol, sumatriptan og andre triptaner, kan forårsake serotonergt syndrom (se pkt. 4.4).

Legemidler som nedsetter terskelen for anfall

SSRIer kan senke terskelen for anfall. Forsiktighet anbefales ved samtidig bruk av andre legemidler som kan senke terskelen for anfall (f.eks. antidepressiva (trisykliske, SSRIer), nevroleptika (fenotiaziner, tioksantener og butyrofenoner), meflokin, bupropion og tramadol).

Litium, tryptofan

Det er rapportert forsterkede effekter når SSRIer er gitt sammen med litium eller tryptofan. Det må derfor utvises forsiktighet ved samtidig bruk av SSRIer og disse legemidlene.

Johannesurt/prikkperikum

Samtidig bruk av SSRIer og urtepreparater som inneholder Johannesurt/prikkperikum (*Hypericum perforatum*) kan medføre økt forekomst av bivirkninger (se pkt. 4.4).

Blødninger

En endring i den antikoagulerende effekten kan oppstå når escitalopram blir gitt samtidig med perorale antikoagulantia. Pasienter som får behandling med perorale antikoagulantia bør overvåkes nøye med hensyn på koagulering når behandling med escitalopram startes eller avsluttes (se pkt. 4.4).

Samtidig bruk av ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) kan gi økt blødningstendens (se pkt. 4.4).

Alkohol

Ingen farmakodynamiske eller farmakokinetiske interaksjoner er forventet mellom escitalopram og alkohol. Som for andre psykotrope legemidler, er imidlertid kombinasjon med alkohol ikke anbefalt.

Legemidler som induserer hypokalemi/hypomagnesemi

Forsiktighet må utvises ved samtidig bruk av legemidler som induserer hypokalemi/hypomagnesemi, da disse tilstandene øker risikoen for maligne arytmier (se pkt. 4.4).

Farmakokinetiske interaksjoner

Andre legemidlers effekt på farmakokinetikken til escitalopram

Metabolismen av escitalopram medieres i hovedsak via CYP2C19. CYP3A4 og CYP2D6 kan også bidra til metabolismen, men i mindre grad. Det ser ut til at metabolismen av hovedmetabolitten S-DCT (demetylert escitalopram) delvis katalyseres av CYP2D6.

Samtidig administrering av escitalopram med omeprazol 30 mg én gang daglig (en CYP2C19-hemmer) ga moderat (ca. 50 %) økning i plasmakonsentrasjonen av escitalopram.

Samtidig administrering av escitalopram med cimetidin 400 mg to ganger daglig (moderat potent generell enzymhemmer) ga en moderat (ca. 70 %) økning i plasmakonsentrasjonen av escitalopram. Forsiktighet anbefales ved administrering av escitalopram i kombinasjon med cimetidin. Dosejustering kan være nødvendig.

Forsiktighet bør derfor utvises når escitalopram brukes samtidig med CYP2C19-hemmere (f.eks. omeprazol, esomeprazol, flukonazol, fluvoksamin, lansoprazol, tiklopidin) eller cimetidin. Det kan bli

nødvendig å redusere dosen av escitalopram på grunnlag av klinisk monitorering av bivirkninger ved samtidig behandling.

Effekt av escitalopram på farmakokinetikken til andre legemidler

Escitalopram er en hemmer av enzymet CYP2D6. Forsiktighet anbefales når escitalopram gis samtidig med legemidler som hovedsakelig metaboliseres via dette enzymet og som har smal terapeutisk indeks, som f.eks. flekainid, propafenon og metoprolol (når det brukes ved hjertesvikt) eller enkelte CNS-virkende legemidler som hovedsakelig metaboliseres via CYP2D6, f.eks. antidepressiva som desipramin, klomipramin og nortriptylin, eller antipsykotika som risperidon, tioridazin og haloperidol. Dosejustering kan være nødvendig.

Samtidig administrering av desipramin eller metoprolol ga i begge tilfeller en dobling av plasmanivåene for disse to CYP2D6-substratene.

In vitro-studier har vist at escitalopram også kan være en svak hemmer av CYP2C19. Forsiktighet anbefales ved samtidig administrering av legemidler som metaboliseres via CYP2C19.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger bare begrensede kliniske data for bruk av escitalopram under graviditet.

Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Escitalopram Viatrix tabletter skal ikke brukes under graviditet uten at det er strengt nødvendig og bare etter nøye vurdering av nytte/risiko.

Nyfødte bør observeres dersom maternal bruk av escitalopram har fortsatt i de senere stadier av svangerskapet, særlig i tredje trimester. Brå seponering bør unngås i svangerskapet.

Følgende symptomer kan forekomme hos nyfødte ved maternal bruk av SSRI/SNRI i senere stadier av svangerskapet: pusteproblemer, cyanose, apné, anfall, temperatursvingninger, vanskeligheter med amming, oppkast, hypoglykemi, hypertoni, hypotoni, hyperrefleksi, tremor, skjelvninger, irritabilitet, letargi, konstant gråt, somnolens og søvnvansker. Disse symptomene kan enten være serotonerge effekter eller seponeringssymptomer. I de fleste tilfellene oppstår symptomene umiddelbart eller kort tid (< 24 timer) etter fødselen.

Epidemiologiske data kan tyde på at bruk av SSRI-preparater under graviditet, spesielt sent i graviditeten, kan øke risikoen for vedvarende pulmonal hypertensjon hos nyfødte (PPHN). Den observerte risikoen var anslagsvis 5 tilfeller per 1000 svangerskap. I den øvrige befolkningen er forekomsten 1-2 tilfeller av PPHN per 1000 svangerskap.

Observasjonsdata indikerer en økt risiko (mindre enn doblet) for postpartumblødning ved eksponering for SSRI/SNRI den siste måneden før fødsel (se pkt. 4.4, 4.8).

Amming

Det forventes at escitalopram skilles ut i morsmelk. Amming er derfor ikke anbefalt under behandling.

Fertilitet

Dyrestudier har vist at citalopram kan påvirke spermkvaliteten (se pkt. 5.3).

For enkelte SSRIer er det vist at en effekt på sædkvalitet er reversibel hos mennesker. Så langt er det ikke sett effekter på fertilitet hos mennesker.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Selv om det er vist at escitalopram ikke påvirker intellektuell funksjon eller psykomotorisk utførelse, kan ethvert psykoaktivt legemiddel svekke vurderingsevnen eller evnen til å utføre oppgaver.

Pasientene bør informeres om den mulige risikoen for at evnen til å kjøre bil og bruke maskiner kan påvirkes.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger er vanligst i første eller andre behandlingsuke og avtar vanligvis i intensitet og frekvens ved fortsatt behandling.

Bivirkninger i tabellform

Bivirkninger som er kjent for SSR-er og som også er rapportert for escitalopram i enten placebo-kontrollerte kliniske studier eller som spontane rapporter etter markedsføring, er oppført nedenfor etter organsystem og frekvens.

Frekvensene er fra kliniske studier og de er ikke korrigert for placebo.

Frekvensene er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) eller ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer						Trombocytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet				Anafylaktisk reaksjon		
Endokrine sykdommer						Uhensiktsmessig ADH-sekresjon
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Redusert appetitt, økt appetitt, vektøkning	Redusert vekt			Hyponatremi, anoreksi ¹
Psykiatriske lidelser		Angst, rastløshet, unormale drømmer Kvinner og menn: nedsatt libido Kvinner: anorgasme	Bruksisme, agitasjon, nervøsitet, panikkanfall, forvirring	Aggresjon, depersonalisering, hallusinasjoner		Mani, selvmordstanker, selvmordsrelatert atferd ²
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Insomni, somnolens, svimmelhet, parestesi, tremor	Smaksforandringer, søvnforstyrrelser, synkope	Serotonergt syndrom		Dyskinesi, bevegelsesforstyrrelser, kramper, psykomotorisk rastløshet/akatisi ¹
Øyesykdommer			Mydriasis, synsforstyrrelser			
Sykdommer i øre og labyrint			Tinnitus			
Hjertesykdommer			Takykardi	Bradykardi		QT-forlengelse på EKG, ventrikulær arytmi, inkludert Torsade de Pointes
Karsykdommer						Ortostatisk hypotensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer,		Sinusitt, gjesping	Epistakse			

thorax og mediastinum						
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme	Diare, forstoppelse, oppkast, munntørrhet	Gastrointestinale blødninger (inkl. rektal blødning)			
Sykdommer i lever og galleveier						Hepatitt, unormale leverfunksjons-tester
Hud- og underhudssykdommer		Økt svetting	Urtikaria, alopesi, utslett, kløe			Ekkymose, angioødem
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Artralgi, myalgi				
Sykdommer i nyre og urinveier						Urinretensjon
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer		Menn: ejakulasjonsforstyrrelser, impotens	Kvinner: metroragi, menoragi			Galaktoré Menn: Priapisme Postpartum-blødning ³
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Fatigue, feber	Ødem			

¹ Disse hendelsene er rapportert for klassen SSRIer.

² Tilfeller av selvmordstanker og selvmordsrelatert atferd har vært rapportert i forbindelse med escitaloprambehandling eller like etter seponering (se pkt. 4.4)

³ Denne bivirkningen har blitt rapportert for den terapeutiske klassen SSRIer/SNRIer (se pkt. 4.4, 4.6).

Forlenget QT-intervall

Etter markedsføring er det rapportert tilfeller av forlenget QT- intervall og ventrikkellarytmi, inkludert Torsade de Pointes, hovedsakelig hos kvinnelige pasienter med hypokalemi eller med eksisterende forlenget QT-intervall eller annen hjertesykdom (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 og 5.1).

Klasseeffekt

Epidemiologiske studier, hovedsakelig gjennomført hos pasienter i aldersgruppen 50 år og eldre, viser en økt risiko for benfrakturer hos pasienter som bruker SSRI- og TCA-preparater. Mekanismen bak denne risikoen er ukjent.

Seponeringssymptomer ved avslutning av behandling

Seponering av SSRIer/SNRIer (spesielt når det gjøres brått) medfører ofte seponeringssymptomer. Svimmelhet, sanseforstyrrelser (inkludert parestesier og følelse av elektrisk støt), søvnforstyrrelser (inkludert insomni og intense drømmer), agitasjon eller angst, kvalme og/eller oppkast, tremor, forvirring, svetting, hodepine, diaré, palpitasjoner, følelsesmessig ustabilitet, irritabilitet og synsforstyrrelser er de vanligst rapporterte bivirkningene. Vanligvis er disse symptomene milde til moderate og forsvinner av seg selv, men hos noen pasienter kan de være alvorlige og/eller langvarige. Det anbefales derfor å redusere dosen gradvis når behandling med escitalopram ikke lenger er påkrevd (se pkt. 4.2 og 4.4)

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Toksisitet

Kliniske data vedrørende overdosering med escitalopram er begrenset og i mange tilfeller er det samtidig overdosering med andre legemidler. I de fleste tilfellene er milde eller ingen symptomer rapportert. Fatale tilfeller av overdosering med escitalopram er i sjeldne tilfeller rapportert for escitalopram alene; i de fleste tilfellene er det også overdosering av andre legemidler som gis samtidig. Doser på 400-800 mg escitalopram alene er tatt uten alvorlige symptomer.

Symptomer

Symptomer som er rapportert ved overdosering med escitalopram inkluderer hovedsakelig symptomer relatert til sentralnervesystemet (varierer fra svimmelhet, tremor og agitasjon til sjeldne tilfeller av serotonergt syndrom, kramper og koma), det gastrointestinale system (kvalme/oppkast) og det kardiovaskulære systemet (hypotensjon, takykardi, forlenget QT-intervall og arytmi) og elektrolytt/væskebalanse (hypokalemi/hyponatremi).

Håndtering

Ingen spesifikk antidot. Etablering og opprettholdelse av frie luftveier, sikring av tilstrekkelig oksygentilførsel og ventilering. Mageskylling og bruk av aktivt kull bør vurderes. Mageskylling bør utføres så raskt som mulig etter peroralt inntak. Overvåking av hjertefunksjonen og vitale funksjoner sammen med generell symptomatisk støttende behandling anbefales.

EKG-monitorering anbefales ved overdosering hos pasienter med kongestiv hjertesvikt/bradyarytmier, hos pasienter som samtidig bruker legemidler som forlenger QT-intervallet eller hos pasienter med endret legemiddelmetabolisme, f eks nedsatt leverfunksjon.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antidepressiva, selektive serotoninreopptakshemmere,
ATC-kode: N06AB10

Virkningsmekanisme

Escitalopram er en selektiv hemmer av serotonin (5-HT)-reopptak med høy affinitet for det primære bindingssetet. Det bindes også til et allosterisk sete på serotonintransportøren med 1000 ganger lavere affinitet.

Escitalopram har ingen eller lav affinitet for en rekke reseptorer som 5-HT_{1A}-, 5-HT₂-, DA D₁- og D₂-reseptorer, alfa₁-, alfa₂-, beta-adrenoseptorer, histamin H₁-, kolinerge muskarin-, benzodiazepin- og opioidreseptorer.

Hemming av 5-HT-reopptak er den eneste sannsynlige virkningsmekanismen som forklarer escitaloprams farmakologiske og kliniske effekter.

Farmakodynamiske effekter

I en dobbelt-blind, placebokontrollert EKG-studie hos friske personer, var forandringen fra baseline QTc (Fridericia-korreksjon) 4,3 msek (90 % KI 2,2, 6,4) ved dosering 10 mg/dag og 10,7 msek (90 % KI 8,6, 12,8) ved den supratherapeutiske doseringen på 30 mg/dag (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 og 4.9).

Klinisk effekt

Alvorlige depressive episoder

Escitalopram var effektiv i akutt behandling av alvorlige depressive episoder i tre av fire dobbeltblinde, placebokontrollerte kortidsstudier (8 uker). Det ble gjennomført en langtidsstudie av forebygging av tilbakefall hos 274 pasienter som hadde respondert i en initiell fase med 8 ukers åpen behandling med 10 eller 20 mg/dag. Pasientene ble randomisert til å fortsette med escitalopram med

samme dose eller placebo i opptil 36 uker. I denne studien hadde pasienter som fortsatte med escitalopram en signifikant lengre tid før tilbakefall i løpet av de 36 ukene enn de som fikk placebo.

Sosial angstlidelse

Escitalopram var effektiv både i tre kortidsstudier (12 uker) og hos pasienter som responderte i en 6-måneders studie av forebygging av tilbakefall ved sosiale angstlidelser. I en 24-ukers dosebestemmende studie, er det vist effekt av 5, 10 og 20 mg escitalopram.

Generalisert angstlidelse

Escitalopram i doser på 10 og 20 mg/dag hadde effekt i fire av fire placebokontrollerte studier.

I samlede data fra tre studier med lignende design og som omfattet 421 pasienter behandlet med escitalopram og 419 pasienter behandlet med placebo, var det henholdsvis 47,5 % og 28,9 % som responderte og 37,1 % og 20,8 % som oppnådde remisjon. Vedvarende effekt ble sett fra uke 1.

Vedvarende effekt er vist for escitalopram 20 mg/dag i en 24-76-ukers randomisert studie av opprettholdelse av effekt hos 373 pasienter som responderte i en initiell 12-ukers åpen behandling.

Obsessiv-kompulsiv lidelse (tvangslidelse)

I en randomisert, dobbeltblind klinisk studie skilte escitalopram 20 mg/dag seg fra placebo på Y-BOCS totalskår etter 12 uker. Etter 24 uker hadde både 10 og 20 mg/dag escitalopram bedre effekt sammenlignet med placebo.

Escitalopram 10 og 20 mg/dag hindret tilbakefall hos pasienter som responderte på behandling med escitalopram i en 16-ukers åpen periode og som deretter gikk over i en 24-ukers, dobbeltblind placebokontrollert periode.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Absorpsjonen er nesten fullstendig og uavhengig av matinntak. (Gjennomsnittlig tid til maksimal konsentrasjon (gjennomsnittlig T_{max}) er 4 timer etter gjentatt dosering). Som for racemisk citalopram er absolutt biotilgjengelighet forventet å være ca. 80 %.

Distribusjon

Tilsynelatende distribusjonsvolum ($V_{d,beta}/F$) etter peroral administrering er ca. 12-26 liter/kg. Plasmaproteinbinding er mindre enn 80 % for escitalopram og dets hovedmetabolitter.

Biotransformasjon

Escitalopram metaboliseres i leveren til demetylerte og didemetylerte metabolitter. Begge disse er farmakologisk aktive. Alternativt kan nitrogenet oksideres til N-oksidmetabolitten. Både modersubstansen og metabolittene utskilles delvis som glukuronider. Etter gjentatt dosering er vanligvis den gjennomsnittlige konsentrasjonen av demetyl- og didemetylmetabolittene henholdsvis 28-31% og < 5 % av escitalopramkonsentrasjonen. Metabolismen av escitalopram til demetylmetabolitten medieres primært av CYP2C19. Noe bidrag fra enzymene CYP3A4 og CYP2D6 er mulig.

Eliminasjon

Eliminasjonshalveringstiden ($t_{1/2\beta}$) etter gjentatt dosering er ca. 30 timer, og plasmaclearance etter peroralt inntak (CL_{oral}) er ca. 0,6 liter/minutt. Hovedmetabolittene har signifikant lengre halveringstider. Det antas at escitalopram og hovedmetabolittene elimineres både via leveren (metabolsk) og nyrene. Hovedandelen av dosen utskilles som metabolitter i urinen.

Linearitet

Farmakokinetikken er lineær. Plasmanivåer ved steady state nås innen ca. 1 uke. Gjennomsnittlige konsentrasjoner ved steady state på 50 nmol/liter (20-125 nmol/liter) oppnås etter en daglig dose på 10 mg.

Eldre pasienter (> 65 år)

Escitalopram ser ut til å elimineres saktere hos eldre sammenlignet med yngre pasienter. Systemisk eksponering (AUC) er ca. 50 % høyere hos eldre sammenlignet med unge, friske frivillige (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh kriterier A og B), var halveringstiden for escitalopram ca. dobbelt så lang og eksponeringen ca. 60 % høyere enn hos personer med normal leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Lengre halveringstid og en liten økning i eksponering er observert med racemisk citalopram hos pasienter med redusert nyrefunksjon (CL_{cr} 10-53 ml/minutt). Plasmakonsentrasjonen til metabolittene er ikke undersøkt, men kan være forhøyet (se pkt. 4.2).

Polymorfisme

Det er observert at langsomme metaboliserere av CYP2C19 har dobbelt så høy plasmakonsentrasjon av escitalopram enn raske metaboliserere. Det ble ikke observert signifikante endringer i eksponering hos langsomme metaboliserere av CYP2D6 (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det er ikke gjennomført et fullstendig konvensjonelt sett av prekliniske studier av escitalopram fordi toksikokinetiske og toksikologiske studier hos rotte med escitalopram og citalopram viste lignende profiler. All informasjon om citalopram kan derfor ekstrapoleres til escitalopram.

I sammenlignende toksikologiske studier med rotte viste escitalopram og citalopram hjertetoksisitet inkludert hjertesvikt, etter behandling i noen uker med doser som viste generell toksisitet. Hjertetoksisiteten så ut til å korrelere bedre med maksimale plasmakonsentrasjoner enn med systemisk eksponering (AUC). Maksimale plasmakonsentrasjoner ved nivåer med manglende effekt ("no-effect-level") var over (8 ganger) de konsentrasjonene som oppnås ved klinisk bruk, mens AUC for escitalopram bare var 3-4 ganger høyere enn eksponeringen som oppnås ved klinisk bruk. For citalopram var AUC-verdier for S-enantiomeren 6-7 ganger høyere enn eksponering ved klinisk bruk. Disse funnene er trolig relatert til en forsterket påvirkning på biogene aminer, dvs. sekundært til de primære farmakologiske effektene som resulterer i hemodynamiske effekter (reduisert blodgjennomstrømming i hjertet) og iskemi. Den eksakte mekanismen for hjertetoksisitet hos rotte er imidlertid ikke klarlagt. Klinisk erfaring med citalopram, og de kliniske studiene med escitalopram, indikerer ikke at disse funnene har noen klinisk sammenheng.

Økt innhold av fosfolipider er observert i enkelte vev som lunger, bitestikler og lever, etter behandling av rotter i lengre perioder med escitalopram og citalopram. Funnene i bitestikler og lever ble observert ved eksponering tilsvarende nivåer i mennesker. Effekten er reversibel etter seponering. Akkumulering av fosfolipider (fosfolipidose) i dyr er observert i sammenheng med mange kationiske amfifile legemidler. Det er ikke kjent om dette fenomenet har noen betydning for mennesker.

I toksisitetsstudier hos rotte ble embryotoksiske effekter (reduert føtal vekt og reversibel forsinket ossifikasjon) observert ved eksponering (AUC) over den eksponering som oppnås ved klinisk bruk. Ingen økt frekvens av misdannelser ble registrert. En pre- og postnatal studie viste redusert overlevelse i dieperioden ved eksponering (AUC) over den eksponering som oppnås ved klinisk bruk.

I dyrestudier er det vist at citalopram induserer en reduksjon i fertilitets- og drektighetsindeks, reduksjon av antall implanteringer og unormale spermier ved eksponering tilstrekkelig over human eksponering. Ingen tilsvarende data fra dyrestudier med escitalopram er tilgjengelig.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne:

Cellulose, mikrokrySTALLINSK

Silika, kolloidal vannfri

Talkum

Krysskarmellosenatrium

Magnesiumstearat

Drasjering:

Laktosemonohydrat

Makrogol 4000

Titandioksid (E 171)

Hypromellose

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Blistere: Oppbevares i originalpakningen.

Tablettboks av polypropylen: Hold boksen tett lukket

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ugjennomsiktig, PVC/PVdC/aluminium blistere i yttereske: 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 90, 100, 180, 200 tabletter.

Ugjennomsiktig, perforerte PVC/PVdC/aluminium endoseblister i yttereske: 28 x 1, 56 x 1 tabletter.

Tablettboks av polypropylen: 28, 49, 100, 200, 250, 500 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Viartis Limited

Damastown Industrial Park

Mulhuddart

Dublin 15

Dublin

Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

5 mg: 08-5800

10 mg: 08-5801

15 mg: 08-5802

20 mg: 08-5803

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 18.02.2010

Dato for siste fornyelse: 02.07.2014

10. OPPDATERINGSDATO

16.08.2023